

ANKARA BÖLGESİNDE KENE TEMASI ÖYKÜSÜ OLMAYAN İKİ KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ OLGUSU

TWO CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER CASES WITHOUT HISTORY OF TICK CONTACT FROM ANKARA REGION

Esra KAYA KILIÇ¹, Umut YILMAZ², Salih CESUR¹, Zeliha KOÇAK TUFAN¹,
Yasemin KURTOĞLU¹, Cemal BULUT¹, Sami KINIKLI¹, Hasan IRMAK¹, Ali Pekcan DEMİRÖZ¹

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.
(scsur89@yahoo.com)

² Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Ankara.

ÖZET

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), ateş, cilt içi ve diğer alanlarda kanama gibi bulgular ile seyreden kene kaynaklı bir viral enfeksiyondur. Enfeksiyon, hayvanlardan insanlara başlıca Hyalomma soyuna ait kenelerin ısırması ve enfekte hastanın kan veya vücut sıvılarıyla ya da viremi fazındaki hayvanın dokularıyla temas ile bulaşır. Bu raporda, kene ya da enfekte hasta ile temas öyküsü olmayan, ancak klinik ve laboratuvar bulguları KKKA ile uyumlu ve KKKA yönünden IgM ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği saptanan iki olgu sunulmaktadır. Ankara'nın Mamak ilçesinden başvuran 67 yaşındaki ilk olgu, ateş, halsizlik ve nefes darlığı şikayetleri olan bir erkek hastadır. Fizik muayenesinde krepan ralleri mevcut olan hastanın, karaciğer enzim düzeyleri yüksek bulunmuş, trombositopeni ve aktive parsiyel tromboplastin (aPTT) zamanında uzama saptanmıştır. Viral hepatit, Epstein-Barr virus (EBV) ve sitomegalovirus (CMV) serolojik göstergeleri negatif olan bu olguda KKKA ön tanısı, klinik şikayetler ve KKKA ile uyumlu laboratuvar bulguları ile düşünülmüş ve yapılan ileri tetkiklerinde ELISA ile KKKA virusuna karşı IgM pozitifliği ve PCR ile RNA pozitifliği saptanmıştır. Hastanın anamnezinde büyükbaş hayvan ile temas öyküsü olduğu öğrenilmiştir. Ankara'nın Çubuk ilçesinden başvuran ikinci olgu ise tarım ve hayvancılıkla uğraşan 60 yaşında erkek hasta olup, ateş, halsizlik ve kas ağrısı şikayetleri mevcuttur. Fizik muayenesinde bacaklarında peteşiyal döküntüler ile birlikte karaciğer enzimlerinde yükselme, aPTT zamanında uzama ve trombositopeni saptanmıştır. Viral hepatit, EBV ve CMV serolojik göstergeleri negatif olan bu olguda da KKKA ön tanısı, klinik şikayetler ve KKKA ile uyumlu laboratuvar bulguları ile düşünülmüş ve yapılan ileri tetkiklerinde ELISA-IgM ve PCR pozitifliği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, endemik bölgeden gelmeyen, ancak KKKA ile uyumlu laboratuvar bulguları olan hastalarda çiftlik hayvanlarıyla temas öyküsü sorgulanmalı ve hastalar KKKA yönünden araştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi, kene teması, Türkiye.

ABSTRACT

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a tick-borne viral disease presenting with flu-like symptoms, fever, hemorrhage and petechia. The virus (CCHFV) is a member of the Nairovirus genera of Bunyaviridae family and can be transmitted to humans by Hyalomma tick-bite, by exposure to infected blood and fomites of patient with CCHF or contact with animal tissue in viremic phase. In this study we present two cases with CCHF but without history of tick bite or exposure to infected fomites, even not coming from endemic areas. The first case was a 67 years old male patient presented with fever, fatigue and shortness of breath. Physical examination revealed rales in right lower segments of lung. Laboratory findings showed elevation of liver enzymes with thrombocytopenia and prolonged prothrombin time. Serological markers for viral hepatitis, cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) were negative. The patient was found to be IgM and RNA positive for CCHFV by ELISA and polymerase chain reaction (PCR) methods, respectively. His history indicated a contact with livestock. The second patient was a 60 years old male dealing with husbandry. He had fever, fatigue and myalgia. Physical examination revealed petechial rash on legs. Laboratory findings showed elevated liver enzymes, prolonged prothrombin time and thrombocytopenia. Viral hepatitis markers, CMV-IgM and EBV-IgM were found negative. He was also found to be IgM and RNA positive for CCHFV in the reference laboratory. In conclusion, CCHF should be considered in the differential diagnosis of patients who contact with livestock and present with fever, fatigue, rash, elevated liver enzymes, thrombocytopenia and prolonged prothrombin time even though they do not reside in endemic areas for CCHF.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, tick contact, Turkey.

GİRİŞ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), Bunyaviridae ailesi, Nairovirus cinsinde yer alan zarflı bir RNA virusunun neden olduğu ateş, cilt içi ve diğer alanlarda kanama gibi bulgular ile seyreden kene kaynaklı bir enfeksiyondur¹. KKKA hayvanlardan insanlara başlıca Hyalomma soyu kenelerinin ısırması ile ve enfekte hastanın kan veya vücut sıvılarıyla ya da viremi fazındaki hayvanın dokularıyla temas ile bulaşır. Son yıllarda ülkemizde KKKA olgularının artışı ve fatal seyretme özelliği, bu enfeksiyonun ciddi bir toplum sağlığı sorunu haline gelmesine neden olmuştur. Bu raporda, kliniğimizde izlediğimiz, kene ya da enfekte hasta ile temas öyküsü olmadan KKKA ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları olan, KKKA seropozitif iki olgunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU 1

Altmış yedi yaşındaki erkek hasta Ankara'nın Mamak ilçesinden 6 gündür süren ateş, halsizlik, bulantı ve nefes darlığı şikayetleri ile kliniğe müracaat etti. Hastanın anamnezinde kene ile temas, ailede benzer yakınmaları olan hasta ve seyahat öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde; ateşi 36.3°C, nabızı 76/dakika olup, sağ akciğerde bazalde kreptan raller dışında patolojik bulgusu yoktu. Laboratuvar incelemesinde; lökosit sayısı 19.400/mm³ (N: 4.000-12.000/mm³), trombosit sayısı 63.000/mm³ (N: 150-300.000/mm³) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 11 mm/saat olarak saptandı. Hastada C-reaktif protein (CRP): 6.45 mg/dl (N: 0-0.8 mg/dl), aspartat aminotransferaz (AST): 506 U/L (N: 0-35 U/L), alanin aminotransferaz (ALT): 487 U/L (N: 0-45 U/L), direkt bilirubin: 1.09 mg/dl, indirekt bilirubin: 2.51 mg/dl, kreatinin kinaz (CK): 572 U/L (N: 0-170 U/L) olup, hemostaz panelinde; protrombin zamanı (PT): 12.5 saniye (N: 10-14 saniye), aktive parsiyel

tromboplastin zamanı (aPTT): 48.9 saniye (N: 22-35 saniye) idi. HBsAg, anti-HCV, EBV-IgM ve CMV-IgM negatif bulundu. Abdominal ultrasonografisi (USG) normaldi. Postero-anterior akciğer grafisinde sağ bazalde infiltrasyonu mevcuttu.

Hastaya pnömoni tanısıyla levofloksasin 1 x 400 mg IV başlandı. Endemik bölgede yaşam, seyahat öyküsü ve kene teması olmayan, ancak klinik şikayetleri ve laboratuvar bulgularının (AST, ALT, CK yüksekliği, trombositopeni, uzamış PT zamanı, negatif viral hepatit göstergeleri) uyumlu olması nedeniyle hastanın ön tanıları içerisinde KKKA düşünüldü. Hastanın kan örneği, ileri tetkikler için Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi, Viroloji Referans Laboratuvarına gönderildi. Sonuç, "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" antijenlerinin kullanıldığı "in-house" KKKA IgM ELISA (CDC doğrulama protokolü uygulanmaktadır) ve polimeraz zincir reaksiyonu (Invitrogen®, ABD) yöntemleriyle pozitif olarak bildirildi. Hastanın anamnezi derinleştirildiğinde büyükbaş hayvanlarla temas öyküsü olduğu öğrenildi. Hastaya hiçbir semptomatik tedavi uygulanmadı. Takibi esnasında lökosit sayısı $10.800/\text{mm}^3$ 'e gerileyen ve trombosit sayısı $147.000/\text{mm}^3$ 'e yükselen hasta taburcu edildi.

OLGU 2

Altmış yaşında erkek hasta Ankara'nın Çubuk ilçesinden halsizlik, öksürük, yaygın kas ağrısı şikayetleri ile kliniğimize müracaat etti. Anamnezinden Thilolux isimli ilaçla böcek ilaçlaması yaptığı öğrenildi. Hastanın kene ile temas öyküsü yoktu, tarım ve büyükbaş hayvancılıkla uğraştığı belirlendi. Fizik muayenesinde; ateşi 37.7°C , nabızı 82/dakika olup, bacaklarda peteşiyal tarzda lezyon mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde; lökosit sayısı $2600/\text{mm}^3$, trombosit sayısı: $80.000/\text{mm}^3$, ESH: 6 mm/saat, CRP: 0.74 mg/dl, AST: 478 U/L, ALT: 85 U/L, CK: 338 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH): 1626 U/L olup, hemostaz panelinde; PT: 12.5 saniye ve aPTT: 48.9 saniye olarak tespit edildi. HBsAg, anti-HCV, EBV-IgM ve CMV-IgM negatifti. Abdominal USG'si normaldi. Toksik hepatit ve KKKA ön tanılarını düşünen hastaya taze donmuş plazma tedavisi verildi, trombosit sayısı normal sınırlara ulaştı. "Zehir Danışma Merkezi" tarafından tarım ilacının bu yan etkilere neden olabileceği ve semptomatik tedavi verilmesi önerildi. Laboratuvar (AST, ALT, CK, LDH yüksekliği, trombositopeni) ve klinik bulgularının (ateş, kas ağrısı, peteşiyal kanama) KKKA ile uyumlu olması ve hastanın hayvancılıkla uğraşması nedeniyle KKKA ön tanısıyla Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi, Viroloji Referans Laboratuvarına gönderilen kan örneğinin sonucu ELISA ve PCR yöntemleriyle pozitif olarak geldi. Tanı konulduktan sonra hastaya herhangi bir semptomatik tedavi uygulanmadı. Takibinde trombosit sayısı normal değerine ($155.000/\text{mm}^3$) yükselen hasta, kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

KKKA, sıklıkla keneler aracılığıyla bulaşan, nadiren de hastalığın akut döneminde olan insanların kan ve sekresyonu, viremi evresindeki çiftlik hayvanlarının kan veya dokusuyla temas sonucu bulaşabilen, kanamaların ön planda olduğu, mortalite oranı %3-30 arasında değişen viral hemorajik ateş etkenlerindendir¹⁻³. KKKA, Afrika, Asya, Orta Doğu, Doğu Avrupa'da endemik olarak görülürken, son yıllarda Kosova, Arnavutluk, İran, Pa-

kistan, Bulgaristan ve Türkiye'den sporadik olgular ve epidemiler bildirilmiştir¹⁻⁶. KKKA sırasında en sık gözlenen laboratuvar bozuklukları; anemi, lökopeni, trombositopeni, AST ve ALT düzeylerinde artış ve kanama zamanı, PT ve aPTT'de uzamadır^{1,2,5}. Hastalığın tanısı, klinik ve laboratuvar olarak KKKA düşünülen hastalarda virusun kan ve doku örneklerinden izolasyonu, virus antijeninin ve virusa karşı oluşan antikorların serolojik olarak gösterilmesi ile konulmaktadır. Erken tanıda revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) en sık kullanılan yöntemdir^{1,2,5}. Serolojik tanı için ELISA yöntemiyle IgG titresinde 4 kat artış veya serokonversiyonun gösterilmesi ya da IgM pozitifliğinin saptanması gerekmektedir. Ancak IgG için ölçülebilir antikor titresinin hastalığın ilk birkaç haftasında ve ağır olgularda gelişmediği bildirilmektedir⁴. KKKA'nın hızlı ve erken tanısında RT-PCR yönteminin duyarlılık ve özgüllüğünün oldukça yüksek olduğu rapor edilmiştir¹⁻².

Sunduğumuz olgularda kene teması öyküsünün bulunmaması, hastaların endemik olmayan ilçelerden gelmesi ve KKKA'lı hasta ile temasın olmaması, muhtemel bulaşın viremik evredeki çiftlik hayvanı ile temastan ya da farkına varmadan kene ısırığına maruziyetten kaynaklandığını düşündürebilir. Bazı çalışmalarda koyun ile yakın temas sonrasında bulaş bildirilmiştir⁶. Kırsal alanda yaşama ve kene teması öyküsü risk faktörü olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda tarım ve hayvancılıkla uğraş ve 40 yaşın üzerinde olmak da risk faktörü olarak belirlenmiştir⁷⁻¹³. Her iki olgumuz da ≥ 60 yaş erkek hastalar olup, anamnezleri detaylı incelendiğinde her ikisinin de tarım ve hayvancılıkla uğraştığı saptanmıştır.

KKKA'nın bir diğer nadir bulaş şekli, nozokomiyal olarak hastadan hastaya bulaştır. Gürbüz ve arkadaşları⁸ 38 yaşında kene teması öyküsü olan bir hasta (indeks olgu) ile aynı odada yatan bir olguda nozokomiyal KKKA geliştiğini bildirmişlerdir. Öztürk ve arkadaşları¹¹ da, KKKA tanısıyla takip ettikleri 20 hastanın 11 (%55)'inde kene teması, 16 (%80)'sında hayvancılıkla uğraşma, 2 (%10)'sında kırsal bölgeye ziyaret ve iki hastada da (%10) nozokomiyal bulaş olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki olguların 3 (%16.4)'ü endemik olmayan iller içerisinde yer alan Ankara'dan bildirilmiştir¹¹. Bizim olgularımız da Ankara ilinin Çubuk ve Mamak ilçelerinde yaşayan olgulardır.

Sonuç olarak; KKKA enfeksiyonunun endemik olduğu ülkemizde, tanı için kene teması öyküsü olmasa bile klinik ve laboratuvar bulguları KKKA ile uyumlu olan ve çiftlik hayvanlarıyla teması öyküsü olan hastaların ayırıcı tanısında KKKA'nın da akılda tutulması ve hastaların ileri tetkiklerinin yapılmasının gerektiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Kara A. Kırım Kongo hemorajik ateşi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg 2006; 49: 175-84.
2. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Lancet Infect Dis 2006; 6: 203-14.
3. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antivir Res 2004; 64: 145-60.
4. Naini RA, Morhtaderi A, Koohpayeh HR, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Southwest of Iran. J Infection 2006; 52: 378-82.
5. Karti SS, Odabaşı Z, Korten V, Yılmaz M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. Emerg Infect Dis 2004; 10: 1379-84.

6. El-Azazy OM, Scrimgeour EM. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection in the western province of Saudi Arabia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 275-8.
7. Izadi S, Holakouie-Naieni K, Madjdzadeh SR, Nadim A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Sistan and Baluchestan province of Iran, a case-control study on epidemiological characteristics. *Inter J Infect Dis* 2004; 8: 299-306.
8. Gürbüz Y, Şencan İ, Öztürk B, Tütüncü E. A case of nosocomial transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever from patient to patient. *Int J Infect Dis* 2009; 13: e105-7.
9. Suleiman MN, Muscat-Baron JM, Harries JR, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at Rashid Hospital. *Lancet* 1980; 2: 939-41.
10. Papa A, Christova I, Papadimitriou E, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1465-7.
11. Öztürk DB, Kuşçu F, Gürbüz Y ve ark. Kliniğimizde 2006-2007 yılları arasında takip ettiğimiz 20 Kırım Kongo kanamalı ateşi olgusunun değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 2008; 3: 93-6.
12. Çevik MA. Kırım Kongo kanamalı ateşi: klinik özellikler. *Klimik Dergisi* 2004; 17: 157-60.
13. Elaldı N. Kırım Kongo hemorajik ateşi epidemiyolojisi. *Klimik Dergisi* 2004; 17: 151-6.